

迈出基因组重编码制备抗病毒人类细胞系的第一步

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/19472.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

迈出基因组重编码制备抗病毒人类细胞系的第一步。



ARTICLE

<https://doi.org/10.1038/s41467-022-31927-8>

OPEN

Check for updates

Multiplex base editing to convert TAG into TAA codons in the human genome

Yuting Chen^{1,2,3,5}, Eriona Hysolli^{1,2,5}, Anlu Chen^{4,5}, Stephen Casper^{1,5}, Songlei Liu^{1,2}, Kevin Yang¹, Chenli Liu³ & George Church^{1,2}

论文截图

生命是一串复杂的密码。

人类有两万多个基因，储存着生命从生长到凋亡的全部信息。从发现DNA结构，到解读、编写DNA，科学家们不遗余力地探索DNA的秘密，赋予生命规律以科学意义。

8月2日，一项发表于《自然—通讯》的研究，提供了利用多重复合的碱基编辑技术在人类基因组中能将蕴藏遗传信息的碱基序列TAG转换为TAA的技术框架，并一次转染成功实现了多达33个基因位点的同步编辑，将来结合蛋白质工程化可赋予细胞抗病毒的能力。

该研究为哺乳动物基因组多重复合编辑，以及基因组重编码制备抗多种天然病毒人类细胞系提供了方向与路径。

深圳先进院合成所陈宇庭博士（前哈佛大学医学院博士后），哈佛大学医学院Eriona Hysolli博士，哈佛大学陈安璐博士和哈佛大学Stephen Casper为共同第一作者；哈佛大学医学院George Church教授、深圳先进院合成所刘陈立研究员与哈佛大学医学院Eriona

Hysolli博士为共同通讯作者。

编写生命体的摩斯密码

战争时期，人们通过摩斯密码传递信息。而在生命体中，也蕴藏着一串遗传密码。

在DNA的双螺旋结构中，A、T、C、G是其结构上的碱基，通过不同的碱基配对，最终可以排成64个密码子，这被成为生命的遗传密码包括了能够编码20种天然氨基酸的61个密码子，以及作为终止信号的3个密码子。而该成果正是利用基因组重编码技术针对遗传密码进行编码，旨在赋予生命体或细胞以抗病毒能力。

2016年，George Church等人提出了GP-write，旨在从被动读取基因组转向主动编写基因组，利用生物工程技术以解决人类面临的许多全球问题，如病毒感染、濒危物种增多、气候变暖等。2018年，GP-write发起者们提出了基因组重编码来构建抗病毒人类细胞系计划。

在此基础上，研究团队提出了一个潜在方案来制备抗病毒人类细胞系，即在全基因组范围内将终止密码子TAG转化为TAA，并将内源性真核释放因子替换为具有选择性通读的工程化突变体，使得人类细胞系具有抗病毒的能力。

研究初期，为了快速且精准地定位DNA密码子的具体位置，研究团队自主研发了GRIT软件。

GRIT软件就像一个‘搜索引擎’，它能够在全基因组范围内进行搜索、定位所需要的密码子，同时能够提供改造密码子所需的向导RNA（gRNA）。我们利用GRIT软件识别了人类基因组中所有的TAG密码子，并合成了将TAG转换为TAA的gRNA，用于碱基编辑，陈宇庭说道。

随后，他们借助多个gRNA同步递送及胞嘧啶碱基编辑器（CBE）稳定表达进行非靶向链C到T修改，成功实现将TAG转换为TAA，并通过全基因组测序、RNA测序、核型分析3种方式对单克隆细胞的转换结果进行评估，结果显示一次转染成功实现了33个基因位点的同步编辑，且没有观察到细胞基因表达异常及明显的染色体异常等。

基因编码迈出抗病毒第一步

人类基因组重编码是一个系统而复杂的基因组工程。在本研究中，从识别基因组位置到多位点基因编辑，再将每个可实现的技术环节形成最终系统的、可操作的工作框架是难点之一。

研究团队历时4年，经过数次模拟、实践与验证后，成功构建了在人类全基因组范围内将TAG终止密码子转换为TAA的工作框架，同时也在技术上实现了通过一次转染在单个克隆中多达33个基因位点编辑。

该研究迈出了基因组重编码制备抗多种天然病毒人类细胞系的第一步，初步证明了TAG转换为TAA在人类基因组中的可行性，同时创造了一次递送在人类基因组中数十个非重复位点同步碱基编辑的记录，为哺乳动物基因组的大规模工程化改造提供了一个工作框架。

如今，读取DNA密码的技术日渐精进，但主动、高效、多位点的编写或编辑DNA密码来制备抗病毒的细胞系仍是一个巨大的挑战。

我们虽在多位点基因编辑技术上有了阶段性的突破，但在抗病毒细胞系的制备仍有多工作需要做。例如，需要针对更多位点进行基因编辑，并优化各个技术环节，蛋白质工程化改造等，陈宇庭表示，研究团队将利用基因组重编码技术在提升细胞系抗病毒能力方面进一步研究，通过这一研究，希望能够吸引更多人关注到基因组大规模编辑或编写及重编码制备抗病毒细胞系这一领域，共同进行下一步的研究。（来源：中国科学报 刁雯蕙 苏芊）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41467-022-31927-8>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：刘陈立等 来源：《自然—通讯》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发